

iCOMET, Inherited COLon cancer METastases

Sylviane OLSCHWANG
Marseille

Le projet iCOMET est un projet national dont le but est d'identifier des gènes de prédisposition au développement de métastases chez les patients porteurs d'un cancer colique sporadique MSS localement avancé sans extension ganglionnaire au diagnostic.

Les facteurs de risque environnementaux sont abondamment étudiés, et actuellement peu sont bien documentés. Il s'agit du mode d'alimentation (régimes pauvres en fibres, riches en graisses et protéines d'origine animale), et de la présence de maladies inflammatoires chroniques (associées à une modification profonde de la flore intestinale). L'existence d'une prédisposition monogénique est en elle-même un facteur de risque majeur. Cependant, plusieurs gènes sont maintenant répertoriés comme conférant un risque, certes moindre, mais significativement supérieur au risque « normal », qui, combiné à des facteurs de risques environnementaux, atteint 0,35 en moyenne dans des études de jumeaux. Le polymorphisme p.Ile1307Lys du gène *APC*, la mutation *BLM*^{Ash}, le variant c.1100del du gène *CHK2*, un polymorphisme fréquent dans l'exon 4 du gène *CCND1*, les mutations hétérozygotes du gène *MYH* sont autant d'exemples de prédispositions qualifiées de mineures. Les anomalies de méthylation de l'ADN et un déséquilibre dans le métabolisme des folates ont également été évoqués comme des facteurs de risque de cancer colorectal. Récemment, des analyses non paramétriques de génotypes de SNPs à l'issue d'une caractérisation pan-génome (GWAS pour Genome Wide Association Study) auxquelles nous avons participé ont permis d'identifier, sur le chromosome 8, le premier allèle de susceptibilité à faible pénétrance fréquent dans la population générale, qui augmente le risque de cancer colorectal. Depuis, 6 nouveaux locus ont été publiés. Ces nouvelles données sont de nature à modifier les stratégies de dépistage de masse, s'il est démontré qu'une stratification sur le risque génétique est médicalement utile. Sur le plan thérapeutique, plusieurs études récentes ont mis en évidence le caractère pronostique indépendant de certaines altérations génétiques, dont l'intérêt pourrait être déterminant dans la prise en charge des malades atteints de cancer colique, en permettant une sélection plus fine des patients à risque élevé de récurrence. En 2007, plusieurs observations ont été faites quant à l'association de polymorphismes fonctionnels et le risque de récurrence de plusieurs types de tumeurs : haplotypes des *MMP* avec récurrence des cancers du poumon, de la vessie, *MMP* et *PAIL* avec progression des cancers du colon, *HIF1alpha* et *PSA* avec récurrence des cancers de prostate, *SMYD3* et métastases des hépatocarcinomes, *EGF* et caractère invasif des cancers du col utérin, *p27* et envahissement ganglionnaire des cancers du sein. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer l'origine du processus métastatique, aucune n'ayant été clairement documentée. Sachant que 90% des décès par cancer sont dus à leur extension métastatique, une meilleure compréhension de ce processus permettrait de réduire de manière conséquente cette mortalité. Des expériences simples de croisements de modèles murins ayant montré que des polymorphismes constitutionnels contrôlaient de manière significative le risque de métastase en cas de cancer, nous faisons ici l'hypothèse qu'il existe chez l'homme des gènes de susceptibilité au développement de métastases et proposons d'examiner cette

hypothèse chez les patients atteints de cancer colique, en utilisant les méthodes de génotypage à haut débit.

La collecte se focalisera sur les patients atteints d'un cancer colique. Seront exclus les patients dont le cancer colorectal: 1) compliquera une maladie prédisposante, inflammatoire ou génétique; 2) sera extrapéritonéal (dont l'évolution se fait préférentiellement par extension loco-régionale, 35% des cas); 3) sera accompagné d'un envahissement ganglionnaire (65% des cas). Seront donc inclus les patients porteurs d'un cancer colique sans risque a priori élevé de métastase (T3/4N0M0 selon la classification TNM). Ces patients seront suivis au moins 3.5 ans après la résection chirurgicale en l'absence de métastase, 91% des événements survenant dans cette période de temps. Seront également inclus les patients métastatiques au diagnostic, dont la tumeur ne comportera pas de métastase ganglionnaire (TxNOM+).

Le nombre annuel maximal prévisible de cas éligibles pour ces critères en France est, sachant que 21,6% des T3/4N0 vont développer des métastases dans les 3.5 ans suivant le diagnostic, 5150 sans métastase à 3.5 ans et 2550 avec métastase synchrone ou métachrone.

L'effectif nécessaire à l'étude complète est de 8000 cas, dont le tiers avec développement de métastases. En appariant 1:2, sous l'hypothèse d'un modèle génétique additif, avec une fréquence de l'allèle à risque pouvant aller de 0.10 à 0.40 dans la population générale, un déséquilibre de liaison avec l'allèle fonctionnel avec $r^2=0.8$, et un risque relatif de 1.25 à 1.50, l'effectif nécessaire à l'identification, s'ils existent, des allèles prédisposant avec un seuil de signification statistique à 10^{-7} , est de 2600 patients avec métastase et 5200 sans métastase.

Le travail sera réalisé en 3 étapes. La première sera réalisée sur le quart des patients, soit 1950 cas, répartis en 650 ayant développé des métastases et 1300 sans métastases dans les 3,5 ans qui suivent le diagnostic en intégrant ceux recrutés rétrospectivement; elle consistera en génotypage non ciblé (550000 SNPs dont le MAF est d'au moins 0.05) et son analyse. Cette étape permettra de sélectionner les locus présentant une association au sens statistique ($p<0.05$), qu'il est prévu, dans la seconde étape, de répliquer sur une série équivalente de patients. Dans la troisième étape, il est prévu de tester sur une série équivalente aux 2 premières, recrutée de manière prospective, d'établir précisément le risque conféré par les allèles dont l'association sera validée avec une valeur $p < 10^{-7}$.

Les deux premières phases du projet permettront également de répondre aux questions ne nécessitant pas le suivi des patients, à savoir: existe-t-il des caractéristiques génétiques constitutionnelles associées aux paramètres déterminant actuellement le pronostic (stade T4, associé au non à une perforation, faible différenciation, invasion vasculaire) et au sous-type génétique (MSI ou MSS).

Le projet, présenté à l'ensemble des associations et sociétés savantes de praticiens français impliqués dans la prise en charge du cancer colique, a été accueilli très favorablement: FFCF et GERCOR pour les oncologues digestifs, SNFGE, ANGH, SFED, CREGG pour les gastroentérologues, FRENCH et AFC pour la chirurgie digestive, et SFP pour les pathologistes. Sur le plan international, outre l'hôpital sino-français de SuZhou, l'association de chirurgie Belge s'est également jointe à l'équipe, de même que l'Algérie. Nous sommes assurés du soutien scientifique du Pr. Richard Houlston (ICR, UK) et du Pr. Gilles Thomas (NCI/NIH, USA), spécialistes des études d'association dans les cancers fréquents (colon, sein, prostate). Des discussions sont en cours avec la Tunisie, une région d'Italie et une région d'Allemagne. Guy Zeitoun et Laurent Bedenne sont en contacts avec ces équipes.

Sur le plan pratique, l'étude se conformera strictement à la réglementation. Les patients éligibles auront signé un consentement lors de la consultation post-chirurgicale (lorsque le compte-rendu histologique est disponible et le traitement complémentaire discuté). Un prélèvement sanguin sera alors réalisé et envoyé au Centre de Ressources Biologiques (le C.E.P.H. est pressenti), ainsi qu'une copie des comptes-rendus opératoire et histologique, selon un procédé d'acheminement international rapide contractuel. L'enregistrement des données et le suivi des patients seront assurés par une société spécialisée (C.R.O.) au moyen d'un dossier électronique (eC.R.F.) compatible avec ceux des études menées par la FFCD. Des sociétés spécialisées certifiées ont été contactées, qui auront aussi la responsabilité de transférer un bloc histologique tumoral pour les patients inclus. Les analyses statistiques seront basées sur le principe d'association et seront réalisées au sein de l'équipe, en collaboration avec les spécialistes pré-cités (RH et GT).

Un comité scientifique est constitué pour piloter les différentes étapes et se porter garant de l'utilisation de cette ressource en termes de matériel biologique et base de données expérimentales, afin de faciliter l'accès à des projets futurs et/ou dérivés.